Univ. Exchange JAN 27 1928
Lane Medical Library

AUS DER II. MEDIZINISCHEN ABTEILUNG DES ALLGEMEINEN KRANKENHAUSES HAMBURG-BARMBECK (Oberarzt Prof. Dr. Reiche)

ÜBER DAS VORKOMMEN VON NITRITEN IM MENSCHLICHEN URIN

*

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG

DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT HAMBURG

VORGELEGT VON

ALICE BIENE CHASSEL

1926

DRUCK: ACKERMANN & WULFF NACHFLG., HAMBURG 11, DEICHSTR. 50

Referent: Prof. Dr. L. Brauer.

In einem in der Medizinischen Klinik 1926, Heft 8, von Weltmann im Autoreferat mitgeteilten Vortrag findet sich bei der Erörterung der Urobilinogen-Reaktion ohne weitere Erklärung der folgende Satz: „Wenn der Harn infolge bakterieller Verunreinigung nitrithaltig ist, so tritt auf Ehrlichs Aldehyd keine Rotfärbung ein".

Bei dem großen Vertrauen, das im allgemeinen auf die Urobilinogen-Reaktion gesetzt wird, erschien es wünschenswert, dem Grund und den Bedingungen dieser Einchränkung nachzugehen. Es war also zunächst zu untersuchen:

1. Wie weist man im Urin Nitrite nach?
2. Wann finden sich im Urin Nitrite?

Bei der Untersuchung dieser Fragen ergab sich eine solche Fülle von Nebenproblemen, es zeigte sich auch, daß sie in der Literatur so wenig behandelt sind, daß dieses eigentlich nur als Vorfrage gedachte Problem in den Mittelpunkt rückte.

I. Der Nachweis von Nitriten.

Zum Nachweis von Nitriten sind eine Reihe von Reaktionen bekannt, die fast durchweg um das Jahr 1880 angegeben sind. Damals nämlich interessierte zwar nicht die Frage der Nitrite als solcher, aber die der Nitrate die physiologischen Chemiker; und die Nitrate werden im allgemeinen mit Hilfe der Reduktion zu Nitriten und der Feststellung letzterer nachgewiesen. Am meisten benutzt sind zwei von Griess angegebene Nitritproben, die darauf beruhen, daß salpetrige Säure mit aromatischen Aminen Diazokörper bildet:

1. Metaphenylendiamin in überschüssiger verdünnter Schwefelsäure gelöst, über die zu untersuchende Flüssigkeit geschichtet, gibt bei Verdünnungen bis herab zu $^1/_{10}$ mg Nitrit auf 1 Liter einen gelben Farbring (Griess 1878).

2. „Versetzt man eine Flüssigkeit, die auch nur Spuren salpetriger Säure enthält, nachdem man sie mit reiner Schwefelsäure angesäuert, mit Sulfanilsäure und etwa 10 Minuten später mit einigen Tropfen einer durch Tierkohle entfärbten Naphthylaminlösung, so bemerkt man nach kurzer Zeit das Auftreten

einer roten Färbung." Die in der Flüssigkeit enthaltene salpetrige Säure führt die Sulfanilsäure in die entsprechende Diazoverbindung über, die sich mit Naphthylamin zu Diazobenzolamidonaphthol verbindet, durch welches die Rotfärbung bewirkt wird (Griess 1879). Griess selbst fand übrigens die Nitritprobe im Urin stets negativ, im Speichel dagegen positiv.

Diese zweite Griess'sche Probe wurde von Ilosvay modifiziert und stellt in dieser Form ein überaus einfaches und deutliches Verfahren dar. Sie ist die heute allein benutzte Probe, auch wir benutzen nur sie.

Die Reagentien sind folgende:

1. 0,2 g a-Naphthylamin mit 20 ccm Aqua dest. erhitzt, die farblose Lösung vom blauvioletten Niederschlag abgegossen, mit 150 ccm 30prozentiger Essigsäure versetzt.

2. Acid. sulfanil. 0,5,
   Acid. acet. dil. 150,0.

Beide Flüssigkeiten werden zu gleichen Teilen gemischt, in Flaschen mit geschliffenem Glasstöpsel aufbewahrt. Einige Tropfen der zu untersuchenden Flüssigkeit zugesetzt, ergibt in wenigen Sekunden Rotfärbung. Uns bewährte es sich mehr, beide Reagentien getrennt aufzubewahren und erst direkt vor Benutzung zu gleichen Teilen zu mischen. Wir setzten zu dem Urin die halbe Menge des Gemisches zu.

Um uns ungefähr über die quantitativen Verhältnisse zu orientieren, stellen wir uns verschieden dünne Lösungen von Natriumnitrit her. Wir gingen aus von der ½prozentigen $NaNO_2$-Lösung, wie sie als Diazo II-Reagenz Verwendung findet. Es war dabei nicht gleichgültig, ob man die Verdünnung in destilliertem Wasser oder in nitritfreiem Urin herstellte.

In Aqua dest. ließen sich Verdünnungen von $^1/_{10}$ mg $NaNo_2$ auf 1 l noch eben nachweisen, doch dauerte es 2—3 Minuten, bis die ganz schwach rotviolette Farbe auftrat; deutliches Erdberrot trat auf bei Verdünnungen von ½—5 mg pro Liter, tiefes Karminrot bei 25—75 mg. Bei stärkeren Konzentrationen schlägt das Rot, das dann gar nicht erst sehr intensiv wird, um in ein helles, ungefähr harnfarbenes Gelb. Alle Reaktionen brauchten bis zu ihrer endgültigen Färbung bis zu 30 Sekunden Zeit.

Anders verhielten sich Urine mit künstlichem Nitritzusatz. Verdünnungen bis zu 2,5 mg pro l waren überhaupt nicht nachweisbar. Bei 5 mg war die Färbung zwar heller als bei Aqua

dest., erreichte aber die endgültige Tönung fast momentan. Bei Konzentrationen von 25 bis 50 mg pro l trat die Reaktion nicht nur wesentlich schneller ein als in Aqua dest., sie ergab auch ein dunkleres und intensiveres Rot. Bei Verdünnungen von 75 mg pro l trat nach einigen Sekunden in den oberen Schichten der tiefrot gefärbten Flüssigkeit ein langsamer Umschlag in Gelb ein, der sich bei stärkerer Konzentration nach unten ausbreitet. Pipettiert man nun den oberen, gelben Teil der Flüssigkeit ab und fügt Reagenz im Überschuß hinzu, so tritt wieder die tiefrote Farbe ein. Es ist also anzunehmen, daß aus uns unbekanntem Grunde das Nitrit oben in stärkster Konzentration vorhanden ist.

Weiterhin zeigte sich, daß schwaches Alkalisieren der Nitritlösung die Reaktion beträchtlich beschleunigt, während Säuerung die Reaktion verlangsamt und auch im Endresultat schwächt. Als Erklärung für dies Phänomen wäre vielleicht anzunehmen, daß durch Säure aus dem Nitrit die äußerst labile salpetrige Säure frei gemacht wird, die dann als NO und NO_2 entweicht. Da das Reagenz selbst eine Säure ist, wird durch Alkalizusatz vielleicht die austreibende Wirkung des Reagenzes etwas ausgeglichen. Zum Teil mag wohl auch eine Begünstigung der Reaktion selbst stattfinden. Wie oben erwähnt, und von Griess angegeben, handelt es sich bei der Reaktion um eine typische Wirkung der salpetrigen Säure, die Bildung von Diazokörpern beim Einwirken auf aromatische Amine.

II. Literaturangaben über das Vorkommen von Nitraten im Urin.

In Neubert: „Der Harn" findet sich über das Vorkommen von Nitriten im menschlichen Urin nur: Salpetrige Säure dürfte im normalen menschlichen Harn nicht vorkommen, und wenn sie vorhanden ist, so ist sie durch bakterielle Reduktion aus Salpetersäure entstanden".

Ähnlich in Frisch und Zuckerkandl: Handbuch der Urologie: „Es kommen im menschlichen Urin vor Spuren von Salpetersäure, die aus der aufgenommenen Nahrung, hauptsächlich aus dem Trinkwasser stammt, und die beim Stehen des Harns durch die Einwirkung von Mikroorganismen zu salpetriger Säure reduziert wird".

Die erste Vorbedingung zur Bildung von Nitriten im Urin ist also das Vorhandensein von Nitraten. Die älteste Arbeit über

Nitrate im Urin ist von Wulffius (1861). Durch Selbstversuche stellte er fest, daß auch bei annähernd nitratfreier Ernährung Nitrate im Urin ausgeschieden werden, wenn auch wesentlich weniger als bei gewöhnlicher Kost. Einnehmen von Salmiak ändert die ausgeschiedene Nitratmenge nicht. Er nimmt außer der exogenen noch eine endogene Quelle des Nitrats an. Schönlein nimmt an, daß alle Nitrate aus der Nahrung stammen. Wenn es überhaupt eine endogene Nitratbildung geben sollte, muß diese verschwindend gering sein (1864). Röhmann (1881) glaubt nur an eine exogene Nitratquelle. Im übrigen gibt er in der gleichen Arbeit an, daß die Nitrite im Urin nur durch bakterielle Reduktion der Nitrate, nie durch Oxydation aus Ammoniak entstehen. Die wesentlichsten Arbeiten über dieses Thema sind von Weyl und Citron. Hier finden sich auch quantitative Angaben. Es zeigte sich, daß die ausgeschiedene Nitratmenge weitgehend von dem Nitratgehalt der Nahrung abhängt. Als nitratfrei sind Fleisch, Milch, Weißbrot anzusehen. Spuren von Nitrat sind im Wein, Bier, Fleischextrakt nachgewiesen. Nitratreich sind die Gemüse, besonders Rüben und Salat, die nach Emmerich in ihrer Asche bis zu 3 % Nitrat enthalten. Verhältnismäßig nitratarm sind Kartoffeln.

Weyl wies zweimal im Urin hungernder Menschen Nitrate nach, wenn auch wesentlich weniger als bei gewöhnlicher Kost. Als Mittelwert bei gewöhnlicher Kost ergaben sich 42,5 mg Nitrat pro Liter Urin, bei reiner Gemüsenahrung bis 100 mg, bei reiner Fleischnahrung bis herab zu 20 mg. Verhältnismäßig niedrige Nitratwerte, unabhängig von der Nahrung, fand er bei Diabetikern, so daß er annimmt, die endogene Nitratbildung sei beim Diabetiker gestört.

Zusammenfassend ergibt sich also aus der Literatur, daß im normalen Urin stets Nitrate ausgeschieden werden. Es ist nur die Möglichkeit offen zu lassen, daß bei völlig nitratfreier Nahrung einmal auch im Urin die Nitrate fehlen können.

III. Literaturangaben zur bakteriellen Nitritbildung.

Eine weitere Grundfrage ist die nach der bakteriellen Reduktion von Nitraten zu Nitriten, zunächst unabhängig vom Urin. Über die Reduktion in Reinkulturen gibt es eine ganze Reihe von Arbeiten, besonders aus der Cholerazeit, in der durch die Nitrosoindolreaktion der Choleravibrionen auch die ganze Nitritfrage vielseitig durchforscht wurde. 1890 wies Petri nach,

daß die Fähigkeit, Nitrate zu Nitriten zu reduzieren, allen indolbildenden Bakterien zukommt, wenn auch in verschiedenem Maße. Die stärksten Nitritbildner sind Cholera und Proteus mirabilis, etwas weniger Proteus vulgaris. Keins dieser Bakterien ist imstande, aus Ammoniak Nitrite oder Nitrate zu oxydieren. Dieudonné berücksichtigte bei ähnlichen Untersuchungen die quantitativen und zeitlichen Verhältnisse. Es ergab sich, daß bei einem Nitratgehalt des Nährbodens über 0,001 % eine so große Menge von Nitriten gebildet wird, daß die nach Zufügen von Grieß'schem Reagenz auftretende rote Reaktion in gelb umschlägt. Er arbeitet deshalb mit einem Zusatz von nur 0,001 % Nitrat. Über die zeitlichen Verhältnisse in den einzelnen Reinkulturen gibt folgende Tabelle Aufschluß:

	nach $2^1/_2$ h	4 h	17 h	24 h
Coli	+	++	Ø	Ø
Cholera	+	++	++	++
Typhus	Ø	Ø	+	+
Proteus	Ø	+	++	+

Die umfassendste Arbeit über bakterielle Nitritbildung ist die von Maassen. Er untersuchte darauf 109 Bakterien und fand bei 76 % Nitritbildung. Seine Arbeit ist allerdings unter anderen Gesichtspunkten geschrieben, da es sich für ihn um Nitritbildung im Erdboden handelt, er also mit Zeiträumen von Wochen rechnet, wo es bei uns um Stunden geht, so daß seine Resultate im Einzelfall nur wenig zu verwenden sind. Er fand, daß die meisten menschenpathogenen Keime mit Ausnahme von Streptokokken (vergl. unseren Fall D 45) Nitrite bilden. Die günstigsten Bedingungen zur Nitritbildung sind: „Eine nicht zu niedrige Temperatur, am besten 30 °, alkalische Reaktion des Substrats, das Vorhandensein einer geringen Menge organischer Nährstoffe". Sauerstoffgegenwart stört die Reduktion nicht, günstig für die Nitritbildung ist die Gegenwart leicht oxydierbarer Stoffe, z. B. von Kohlehydraten. Ein großer Teil der nitritbildenden Bakterien reduziert das Nitrit weiter, zum größeren Teil zu freiem Stickstoff, zum kleineren Teil vielleicht auch zu Ammoniak, das sich dann in Form von kohlensaurem Ammoniak in den Kulturen findet. Der größere Teil des Ammoniaks entsteht aber sicher nicht aus den Nitriten, sondern aus dem Eiweiß. Im übrigen zeigte sich, daß die Reduktion über Nitrite hinaus nur in eiweißfreier Lösung wesentliche Grade erreicht, daß sie in eiweißhaltiger Lösung nur bis zu den Nitriten geht.

Eine moderne Überprüfung dieser Arbeiten gab 1911 Pelz, der seinen Untersuchungen die neuere bakteriologische Einteilung zugrunde legt. Sie ist daher für uns besonders wichtig. Er fand, daß bei niedrigem Nitratgehalt Paratyphus B und einige Flexner-Stämme fast der Cholera gleichen an Intensität der Nitritbildung, daß aber nur die Choleravibrionen imstande sind, auch große Nitratmengen, bis zu 0,5 % des Substrats, völlig zu Nitriten zu reduzieren.

Mittlere Nitritbildner sind Typhus, Paratyphus A, Coli, Proteus, Gärtner. Staphylokokken verhalten sich wechselnd. Gar keine Nitrite bilden die allerdings in nur zwei Stämmen untersuchten Streptokokken (vergl. auch hier unseren Fall D 45).

Die einzige Anwendung dieser bakteriologischen Arbeiten für die Klinik macht in der älteren Literatur Emmerich in seinen großen, über 15 Jahre ausgedehnten Untersuchungen über die Cholera. Es handelt sich nach ihm bei der Cholera um eine Vergiftung des Organismus mit salpetriger Säure, die dadurch zustande kommt, daß die Vibrionen im Darm aus den Nitraten der Nahrung Nitrite bilden, daß durch die gleichzeitig durch die Vibrionen gebildete Milchsäure aus dieser die salpetrige Säure frei gemacht wird, deren Kreisen im Organismus die eigentliche Cholera — im Gegensatz zu der rein enteralen Cholerine — hervorruft. Für die Prophylaxe ergibt sich also die Bedeutung nitratfreier Ernährung in Cholerazeiten. Das gleiche Krankheitsbild kommt zustande, wenn andere Erreger, die zugleich Nitrit- und Säurebildner sind, den Dünndarm bewohnen, wie es für die Cholera nostras anzunehmen ist.

IV. Literaturangaben über Nitrite im Urin.

In seiner letzten Arbeit über die Cholera (1911) erwähnt Emmerich, daß die aus dem Darm ins Blut gelangte salpetrige Säure im Urin wieder ausgeschieden werden kann, und er gibt bei dieser Gelegenheit zum ersten Mal die Grieß'sche Probe für den Urin an. Daß diese Form der Nitrosurie, bei der die Nitrite schon präformiert im Urin erscheinen, nur bei Cholera und choleraähnlichen schwersten Erkrankungen eine Rolle spielen kann, ergibt sich bei der gewaltigen Giftigkeit der salpetrigen Säure von selbst. Sonst finden sich über Nitrite im Urin in der älteren Literatur nur gelegentliche Bemerkungen. Weyl behauptet, daß Nitrite im frischen Urin nie vorkommen, daß sie bei der Harnfäulnis nach 1—2 Tagen entstehen, nach

3 Tagen ihren Höhepunkt erreichen, nach etwa 1 Woche wieder verschwunden sind. Anhangsweise untersuchte W e y l die Frage der Coexistenz von salpetriger Säure und Harnstoff, da es an sich ein chemisches Gesetz gibt, daß sie sich quantitativ zersetzen nach der Formel $CO(NH_2)_2+2HNO_2=3H_2O+2N$.

Nun handelt es sich bei der Harnfäulnis ja um Salze der salpetrigen Säure, die unbeschadet neben Harnstoff bestehen können. Er zeigte experimentell, daß unter nicht näher bekannten Umständen auch freie salpetrige Säure neben Harnstoff bestehen kann. E m m e r i c h führt an, daß er den Urin von 350 Studenten, den er als Kontrolle für die Cholera-Arbeit untersuchte, ausnahmslos frei von Nitriten gefunden habe.

Über das Vorkommen von Nitriten im frisch gelassenen Urin gibt es nun aus den letzten Jahren zwei Arbeiten. 1922 berichtete W e l t m a n n über Untersuchungen des Urins von Cystopyelitiden, die er mit Ausnahme eines Falles von Streptokokken-Cystitis Grieß-positiv fand. Er hält den positiven Befund für beweisend für eine Infektion der Harnwege. 1925 veröffentlichte W i l d m a n n aus der Freiberger Kinderklinik ähnliche Untersuchungen an über 200 Kindern. Er fand bei Patienten mit gesunden Harnwegen den frischen Urin meist frei von Nitriten, doch ergab sich gelegentlich auch ein schnell vorübergehender, nur bei einem Fall alimentärer Intoxikation längerdauernder positiver Befund, den er zum Teil auf Verunreinigungen zurückführt. Doch läßt er für die alimentäre Intoxikation auch die Möglichkeit offen, es könnte sich um eine Stoffwechselanomalie handeln, bei der präformierte Nitrite ausgeschieden würden.

Anhangsweise können wir dazu bemerken, daß diese Erklärung sich gut mit der E m m e r i c h'schen Cholera-Theorie in Einklang bringen läßt, daß es sich hier denn auch um eine enterale Nitritvergiftung handelt. Bei allen Fällen von Coli-Pyurie fand W i l d m a n n die Nitritraktion ausnahmslos positiv, auch schon bei Säuglingen. Bei leichter Coli-Infektion kamen bisweilen auch negative Befunde vor, zu deren Erklärung er entweder an zu geringen Bakterien-Gehalt oder an eine atypische Haltung einzelner Coli-Stämme denkt.

Von anderen Erregern wurden nur gelegentlich Staphylokokken beobachtet, die sich nicht wesentlich von Coli unterschieden.

Beide Autoren sind sich einig, in der Griess'schen Reaktion ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel zu besitzen.

Schließlich erschien 1925 in der Zeitschrift für urologische Chirurgie noch eine Arbeit von Weltmann und Haslinger, in der die Verfasser ihre in dreijähriger Beobachtungsdauer gewonnenen Erfahrungen über die Griess'sche Reaktion im Urin — vorwiegend an nieren-chirurgischem Material — berichten. Bei nicht infizierten Urinen fanden die Autoren die Griess'sche Probe stets negativ. Bei infizierten Urinen — mit Ausnahme von Infektionen durch Streptokokken, Gonokokken und Tuberkelbazillen — fanden sie die Nitritreaktion meist positiv. Negative Nitritreaktion bei Infektionen mit nitritbildenden Bakterien kam gelegentlich vor, und zwar unter zwei Bedingungen.

1. Bei zu kurzer Verweildauer in der Blase. Dann wurde nach zweistündigem Aufenthalt im Brutofen die Reaktion positiv, wie es bei Fällen mit Dauerkatheter vorkam.

2. Bei zu langer Verweildauer in der Blase dadurch, daß die Nitrite dann schon weiter reduziert waren. In diesen Fällen trat positive Reaktion ein, wenn der Urin mit etwas Ammoniumnitratlösung versetzt zwei Stunden im Brutofen gestanden hatte. Diese Arbeit wurde uns erst bekannt, als der größte Teil unserer Untersuchungen abgeschlossen war. Da unsere Versuchsanordnung nicht ganz mit der der genannten Autoren übereinstimmt, müssen wir uns darauf beschränken, unsere Endresultate den in dieser Arbeit mitgeteilten gegenüberzustellen. Die Verschiedenheiten mögen im wesentlichen auf das andere Material zurückgeführt werden — dort chirurgische Fälle, überwiegend Männer, bei uns Fälle aus allen Gebieten der inneren Medizin, ausnahmslos Frauen.

V. Eigene Untersuchungen.

Wir untersuchten unsere Patientinnen nach folgendem Schema:

Von jeder Neuaufnahme wurde der Urin bakteriologisch, mikroskopisch und auf Nitrite nachgesehen. Die bakteriologischen Untersuchungen wurden im bakteriologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses Barmbeck (Abteilungsleiter Prof. Dr. Graetz) ausgeführt. Fand sich bei einer der drei Unterschungen ein pathologischer Befund, so wurde die bakteriologische und mikroskopische Untersuchung wöchentlich, die chemische täglich wiederholt, und zwar so lange, bis alle drei Untersuchungen mindestens eine Woche lang nichts Pathologisches mehr ergaben. Der gelegentliche Befund von Staphylokokken und Streptokokken wurde bei der Ubiquität der Erreger und der

Unmöglichkeit, sie als Verunreinigung auszuschließen, nicht als pathologisch gerechnet. War kein krankhafter Befund vorhanden, so wurde nur die chemische Untersuchung wöchentlich wiederholt.

Für die mikroskopische und bakteriologische Untersuchung nahmen wir steril entnommenen Katheterurin, für die Nitrituntersuchung möglichst frisch gelassenen, in gründlich gereinigten Gefäßen aufgefangenen ersten Morgenurin. Letzteren nahmen wir, um die verschiedene Verweildauer des Harns in der vielleicht infizierten Blase möglichst auszugleichen. Wir untersuchten auf diese Weise den Urin von 222 Patientinnen, die wegen der verschiedensten inneren Erkrankungen aufgenommen waren, nur vier waren wegen Cystitis der Cystopyelitis hereingekommen.

a) **Patientinnen mit gesunden Harnwegen.**

Unter diesen 222 Fällen waren 152, die sowohl im Sediment als auch bakteriologisch dauernd frei waren von pathologischen Veränderungen, und zwar bei einer Beobachtungsdauer bis zu drei Monaten.

Unter diesen 152 waren nur 88 dauernd frei von Nitriten; bei 64 Fällen fand sich, wenn auch nur vorübergehend, und meist auf einen Tag beschränkt, die Griess'sche Reaktion positiv.

Da sich nun aber bei den laufenden Untersuchungen doch nicht ganz ausschließen ließ, daß der Urin vielleicht schon einige Zeit — vermischt mit den Bakterien der Urethra und Vulva — gestanden hatte, da es sich andererseits ja auch in einzelnen Fällen um eine ganz vorübergehende Bakterienausscheidung gehandelt haben kann, bei der die kulturelle Untersuchung zu spät kam, können wir dies gelegentliche Auftreten von Nitriten im Urin wohl kaum als pathologisch bezeichnen. Jedenfalls scheinen mir diese Gründe einleuchtend genug, und ich halte es nicht für nötig, in diesen Fällen an eine Ausscheidung präformierter Nitrite zu denken.

Die Nitritmengen, die sich in diesen Fällen, wie überhaupt, im Urin fanden, entsprachen nach kolorimetrischer Schätzung einer Menge von 3—50 mg im Liter.

In 12 Fällen fand sich, auf eine Untersuchung beschränkt, Bakt. Coli. Alle folgenden bakteriologischen Untersuchungen ergaben entweder Bakterienfreiheit oder nur gelegentliche Staphylokokken. Da in 10 dieser Fälle der Coli-Befund weder von

einem positiven Nitrit- noch einem irgendwie veränderten Sediment-Befund begleitet war, stehen wir nicht an, diese Fälle gleichfalls als Verunreinigung anzusehen. Wahrscheinlich durch Hochschieben der Bakterien aus der Urethra durch den Katheter. Zweimal war der Befund von einer auf denselben Tag beschränkten schwachpositiven Nitritreaktion begleitet. In diesen Fällen mag eine vorübergehende Bakterienausscheidung angenommen werden.

In drei Fällen wurden, auf eine Untersuchung beschränkt, Pneumokokken gefunden, bei negativem Sediment- und Nitritbefund. Da bei diesen Fällen keine Pneumonie vorlag und auch sonst kein Grund zu einer haematogenen Ausscheidung, ist es am wahrscheinlichsten, daß es sich auch hier um Verunreinigung im oben erwähnten Sinne handelt.

Über Nitritbildung durch Pneumokokken verfügen wir über keine eigenen Erfahrungen.

Um uns nun über das Schicksal der Nitrite im Urin weiter zu orientieren, stellten wir einige Versuchsreihen an.

1. Wir ließen Urine, die frisch keine Nitrite enthielten, an der Luft stehen und untersuchten sie nach 2, 6, 24 Stunden und dann täglich einmal. Es zeigten sich weitgehende Verschiedenheiten, für die wir eine Gesetzmäßigkeit nicht finden konnten. Die meisten Urine wurden nach 2 Tagen nitrit-positiv, die Stärke der Reaktion nahm dann noch 1—2 Tage zu, dann wieder ab, am 5.—7. Tage waren die Nitrite völlig verschwunden. Jetzt zeigt sich aber bei Zusatz des Reagenz Gasentwicklung. Einige Urine zeigten schon nach 6 Stunden positive Reaktion, andere erst nach 3 Tagen. Bei manchen hielt die positive Reaktion nur einen halben Tag, bei anderen 5 Tage an. Da diese verschiedenen Resultate sich bei gleichen äußeren Bedingungen ergaben, müssen sie zum Teil auf verschiedenen Nitratgehalt, zum Teil auf — je nach Reaktion und Eiweißgehalt — verschieden günstige Wachstumsbedingungen für die Luftbakterien zurückgeführt werden.

2. Um den physiologischen Verhältnissen nahezukommen, wiederholten wir diese Untersuchungen bei Brutofentemperatur. Alle Vorgänge spielten sich hier beschleunigt ab. Schon nach 5 Stunden traten die ersten positiven Reaktionen auf, und nach 48 Stunden waren in den meisten Fällen die Nitrite wieder verschwunden. Bei einigen fand sich jedoch auch noch am vierten Tage positive Reaktion.

3. Wir gaben einigen Patientinnen mit nitritfreiem Urin reichlich Nitrate in der Nahrung, indem wir sie dreimal täglich einen Eßlöffel einer 3 % Natriumnitratlösung nehmen ließen. Da auch jetzt im frisch gelassenen Urin Nitrite nicht auftraten, kommt der verschieden große Nitratgehalt des Harns als Fehlerquelle für nicht infizierte Urine nicht in Betracht.

Zusammenfassend ergab sich also zunächst, daß auch bei normalem Sediment- und bakteriologischem Befund gelegentlich Nitrite im Urin gefunden wurden, und zwar unter 167 Fällen bei 66, d. h. in etwa 40 % der Fälle, oder auf die Zahl der Untersuchungen berechnet unter 1020 Untersuchungen 98mal, d. h. in etwa 10 % der Untersuchungen.

b) **Patientinnen mit infizierten Harnwegen.**

Wir verfügen über 30 Fälle von Cystitis, drei davon mit Pyelitis verbunden, 6 Fälle cystitischer Reizung und 18 Fälle von chronischer Bakteriurie ohne subjektive oder objektive Reizerscheinungen.

Unter 30 Fällen von Cystitis waren 21 Fälle von Coli-Infektion, 2 darunter mit Proteus vulgaris mischinfiziert.

Als Beispiel für reine, schwere Coli-Cystitis möchte ich einen Fall in seinem Nitritverhalten genau angeben.

Fall. B. 34. Es handelt sich um eine im übrigen gesunde 36jährige Patientin, die wegen cystitischer Beschwerden, Pollakisurie, Brennen beim Wasserlassen hereinkommt. Urin trübe, im Sediment massenhaft Leukocyten, bakteriologisch Colibazillen.

Dat.	Nitrite	Bakteriol.	Sediment	Therapie
1.7.26	++	B. Coli	Leuk. massenh.	
2.7.	+			
3.7.	+		Leuk. +++	Uvalysat,
5.7.	+			Cylotropin,
6.7.	+	B. Coli	Leuk. +++	Blasenspülung
7.7.	+			mit
8.7.	+			2% Ag. NO_3
9.7.	—	B. Coli	Leuk.+++ Ep.++	
10.7.	—			
tgl. bis 16.7.	—	steril	Leuk.+	

So zeigt sich also eine weitgehende Symmetrie zwischen dem Verhalten der Nitrite, dem Sediment und dem bakteriologischen Befund. Daß am 9./7. trotz vorhandener Colibakterien keine Nitrite gefunden wurden, läßt annehmen, daß nur so vereinzelte Bakterien ausgeschieden wurden, daß sie zur Nitritbildung in so kurzer Zeit nicht ausreichten.

Ähnlichen, zum Teil noch weitergehenden Parallelismus zeigten unter unseren Fällen von Coli-Cystitis noch 14 (Fall A. 47, B. 3, B. 9, B. 14, B. 46, C. 16, C. 18, C. 40, C. 45, C. 52, D. 27, D. 54, D. 56 und D. 10 (letzterer mit Proteus mischinfiziert).

In der Intensität des Rot der Griess'schen Reaktion war allerdings eine weitgehende Unregelmäßigkeit zu verzeichnen. Da es sich nun andererseits zeigte, daß bei kurzem Aufenthalt im Brutofen die Stärke des Rot sich nach beiden Seiten ändern konnte, also dieselbe Verschiedenheit auch durch die verschieden lange Verweildauer in der Blase bedingt sein konnte, sahen wir von einer quantitativen Verwertung ab.

Bei 6 Fällen von Coli-Cystitis, von denen wieder einer mit Proteus mischinfiziert war, zeigte sich ein abweichendes Verhalten, indem zu einer Zeit, in der sicher noch eine beträchtliche Infektion der Harnwege bestand, die Nitritreaktion negativ war, auf einen Tag beschränkt, oder auf längere Zeit, bei einem Fall dauernd. Für negativen Ausfall der Nitritreaktion bei sicherer Coli-Cystitis sind folgende Gründe denkbar:

1. Es gibt vielleicht Coli-Stämme, die keine Nitrite bilden.
2. Die Bakterienausscheidung kann so gering sein, daß sie zur Bildung von Nitriten nicht ausreicht.
3. Der Urin ist nur so kurze Zeit in der Blase gewesen, daß es nicht zur Bildung von Nitriten kam.
4. Der Urin ist solange in der infizierten Blase gewesen, daß die Bakterien die Nitrite schon weiter zu freiem Stickstoff oder zu Ammoniak reduziert haben.
5. Es fehlt im Urin an Nitraten, aus denen allein die Bakterien Nitrite zu bilden vermögen.
6. Es kann im Urin ein Stoff vorhanden sein, der unabhängig von Bakterien die Nitrite reduziert.
7. Es kann im Urin ein Stoff vorhanden sein, der das Eintreten der Reaktion hindert.

ad 7. Diese Möglichkeit war in allen Fällen dadurch sofort auszuschließen, daß bei Zusatz von Nitrit in erfahrungsgemäß eben nachweisbaren Mengen die Reaktion prompt eintrat.

ad 6. Für chemische Reduktion kämen hauptsächlich die Kohlehydrate in Betracht. Wir haben unter unseren Fällen zwar keinen Diabetiker mit Cystitis, doch unter den Fällen mit normalen Harnwegen aber gelegentlich positiver Nitritreaktion, fanden sich vier Diabetiker, bei denen gelegentlich auch gerade an einem Tage großer Glykosurie die Griess'sche Probe positiv war, und bei denen bei der Fäulnis die Nitrite sich genau verhielten wie bei Nicht-Diabetikern.

Sollte sich also die W e y l ' sche Ansicht, daß die Diabetiker weniger Nitrate ausscheiden, bestätigen, so kann der Unterschied doch nicht so groß sein, daß er für die Nitritfrage von großer Bedeutung wäre.

Andererseits sollen nach M a a s s e n Kohlehydrate günstig auf die Nitritbildung einwirken, so daß dadurch vielleicht der Nachteil geringerer Nitritausscheidung etwas ausgeglichen wird.

ad 5. Um uns über den Einfluß der in der Nahrung aufgenommenen Nitratmengen auf die Nitritbildung zu orientieren, untersuchten wir einerseits alle Fälle, die wegen Herz- oder Magenleidens nur mit Milch, also nitratfrei, ernährt wurden. Soweit es sich um Patienten mit normalen Harnwegen handelte, zeigte sich nun, daß unter 10 untersuchten Fällen 9 bei der Fäulnis keine Nitrite enthielten, ein Fall bot am 3. und 4. Karelltag eine auf den 3. Tag der Harnfäulnis beschränkte mittelstarke positive Nitritreaktion.

Zur Kritik der 9 Fälle ist noch zu sagen, daß bei sehr geringen Nitratmengen auch die Reduktion der Nitrite sehr schnell erfolgt, so daß wir vielleicht den kurzen nitritpositiven Zeitraum zufällig nicht erfaßten.

Jedenfalls können wir mit diesen Versuchen nicht entscheiden, ob die ausgeschiedene Nitratmenge nur von der Nahrung abhängt, und wieweit die endogene Nitratbildung außerdem noch eine Rolle spielt.

Die weitere Klärung dieser Fragen und die Entscheidung, welcher der Faktoren 1) bis 5) für die negative Reaktion verantwortlich ist, läßt sich erst geben, wenn wir die einzelnen sich atypisch verhaltenden Fälle besprochen haben.

Fall D. 26. Patientin kommt wegen heftiger cystitischer Beschwerden herein. Beobachtungsdauer 21./6. bis 16./7. 26. Bei der Aufnahme Urin trübe, im Sediment massenhaft Leukocyten. Bakteriologisch: Colibazillen. Unter allgemeinen, und bei deren Versagen auch Spülungstherapie ging die Cystitis allmählich zurück, ab 10./7. ist das Sediment normal. Bakt. Coli wurde auch jetzt noch, wie bei allen

vorhergehenden Untersuchungen, gefunden. Während der ganzen Beobachtungsdauer bei täglichen Untersuchungen des frischen Urins Nitrite negativ. Da die Patientin dauernd gemischte Kost erhielt, war es unwahrscheinlich, daß dieser auffallende Befund durch Nitratmangel bedingt wäre. Trotzdem gaben wir, um in dieser Richtung völlig sicher zu sein, der Patientin dreimal täglich einen Eßlöffel 3 % Natriumnitratlösung. Der Urin blieb nitritfrei.

Wir dachten an einen die Reaktion hemmenden Stoff: Auf Nitritzusatz sofort positive Reaktion.

Wir erwogen, daß die Infektion vielleicht so heftig sein könnte, daß die Reduktion schon in der Blase über die Nitrite hinausgegangen sei. Deshalb ließen wir, um zu wissen, ob überhaupt noch Nitrate im Urin vorhanden seien, den Urin faulen: Am 3. Tag positive Reaktion, desgleichen am 4. Tag. Am 5. Tag waren die Nitrite wieder verschwunden, also völlig wie bei sterilem Urin.

Daß es sich bei dieser schweren Infektion um eine zu geringe Anzahl von Keimen handeln könnte, war schon deshalb auszuschließen, weil im Sediment reichlich Bakterien sichtbar waren.

Und daß wegen des häufigen Harndrangs die Verweildauer in der Blase zu kurz gewesen wäre, war deswegen auszuschließen, weil auch bei 4stündigem Aufenthalt im Brutschrank Nitrite noch nicht gebildet waren.

Es muß sich also in diesem Fall um die Infektion mit einem atypischen Coli-Stamm gehandelt haben. Um diese Vermutung zu stützen, setzten wir einem normalen nitritfreien, nitrathaltigen Urin etwa von dem Sediment unseres Falles zu. Es dauerte 24 Stunden, bis bei Bruttemperatur die ersten Nitrite auftraten, genau so lange wie bei der nicht mit dem Sediment geimpften Kontrollprobe.

Tatsächlich ergab nun die nachträgliche Ueberprüfung des Stammes auf Nitritbildung im bakteriologischen Institut, daß es sich hier um einen Stamm handelte, der auch in Reinkultur in nitrathaltigem Nährboden Nitrite nicht bildet.

Fall D. 9. Aorteninsufficienz, fieberhafte Pyelocystitis. Beobachtungsdauer 26./5. bis 1./9. 26. Im Sediment bis zum 8./7. Leuk.+++, seitdem Leuk.++. Bakteriologisch dauernd Coli.

Griess'sche Reaktion vom 26./5. bis 2./7. positiv, vom 3./7. bis 8./7. tägl. negativ, vom 8./7. bis 21./7. täglich positiv, seitdem wechselnd, meist negativ.

Während der negativen Periode 2./7. bis 8./7. blieb der Urin auch beim Faulen nitritfrei. Dagegen trat bei Zusatz einiger Tropfen unserer auf das Zehnfache verdünnten 3 % Nitratlösung schon nach 2 Stunden Aufenthalt im Brutofen positive Reaktion auf. Daß der hierdurch bewiesene Nitratmangel auf die Nahrung zu beziehen wäre, ist bei der Konstanz der Krankenhauskost unwahrscheinlich. Eher ist anzunehmen, daß es sich um leichte Retention in der Blase gehandelt hat.

In der zweiten negativen Periode bildete der Urin schon nach 2—3stündigem Aufenthalt im Brutofen Nitrite. Es ist also bei dem Abklingen der entzündlichen Erscheinungen jetzt am ehesten an zu geringe Infektion zu denken.

Fall C. 33 (fieberhafte Cystopyelitis) verhält sich ähnlich. Zur Zeit akuter Reizerscheinungen positive Reaktion, beim Abklingen derselben trotz immer noch gefundener Colibazillen vereinzelt nitritfreie Tage, an denen der Urin beim Faulen positiv wurde.

Besonderes Interesse verdient Fall C. 28. Patientin wird wegen inoperablen Pylorus-Carcinoms eingeliefert, in noch leidlichem Ernährungszustand, verfällt dann aber — unter unstillbarem Erbrechen — schnell. Bei uns entwickelt sich eine Coli-Cystitis, die an den ersten 3 Tagen positive Nitritreaktion zeigt. Dann täglich bei unveränderter Cystitis negatives Ergebnis, beim Faulen bleibt der Urin negativ. Bei Zusatz von Nitrat tritt in einer Stunde positive Nitrit-Reaktion auf. Zusatz des Sediments zu einem gewöhnlichen Urin bildet im Brutofen in 2 Stunden Nitrite. Der Befund bleibt unverändert derselbe bis zum Tode der Patientin.

Das Erstaunliche an dem Fall ist, daß das Fehlen der Nitrite genau an dem Tage einsetzte, an dem auch das Allgemeinbefinden sich akut verschlechterte. Auf die damit einsetzende schlechtere Nahrungsaufnahme möchte ich dies Faktum deshalb nicht zurückführen, weil die Patientin schon vorher kaum etwas zu sich nahm. Es bleiben zwei Erklärungsmöglichkeiten: Entweder mit dem verschlechterten Allgemeinbefinden und den deshalb gereichten Narkoticis setzte eine Harnretention ein, so daß die offenbar recht virulenten Colibazillen Zeit hatten, die sowieso nur geringen Nitratmengen über Nitrite hinaus zu reduzieren, oder aber mit dem akuten Verfall, der im Gesamtbild in den Vordergrund trat, sistierte die endogene Nitratbildung. Für eine besonders starke Retention waren klinisch keine Anzeichen; Patientin urinierte spontan mehrfach am Tage.

Am wahrscheinlichsten ist, daß mit dem plötzlichen Nachlassen des Stoffwechsels die endogene Nitratbildung versagte, höchstens Spuren von Nitrat ausgeschieden wurden, so daß die

Bakterien schon bald genötigt waren, ihren Sauerstoffbedarf aus den Nitriten zu decken.

Ein Gegenfall ist D. 39. Kräftige Patientin mit dekompensiertem Herzen. Colicystitis mit meist positivem Nitritbefund, einmal auch positiv am 3. und 4. Karelltag. Bei der verständigen Patientin war heimliche Nahrungsaufnahme auszuschließen. Es ist also am wahrscheinlichsten, daß bei dieser kräftigen Patientin auch bei Fehlen der Nitrate in der Nahrung Nitrate genug endogen gebildet wurden, um es zu einer positiven Nitritreaktion kommen zu lassen.

Fall B. 43 verhält sich ähnlich wie C. 28. Patientin mit perniciöser Anaemie in schlechtem Allgemeinzustand. Beobachtungsdauer 23./7. bis 1./9. Im Sediment dauernd Leuk. +++, bakteriologisch meist Coli + Proteus vulgaris, gelegentlich auch nur Bakt. Coli. Nitrite stets positiv mit Ausnahme der Zeit vom 7. bis 12./8. Während dieser Zeit auch beim Faulen negativ bleibend. Das Sediment bildet in normalem Urin in 2 Stunden Nitrite. Genau während dieser Tage fühlte sich Patientin sehr elend, hatte unklares Fieber und machte einen sehr elenden Eindruck. Es bestanden gleichzeitig etwas Schwierigkeiten beim Wasserlassen, keine eigentliche Retention.

Mit Besserung des Befindens wurden trotz unverändert bestehender Appetitlosigkeit die Nitrite positiv und blieben es.

Es ist also eine Kombination von leichter Retention mit endogenem und exogenem Nitratmangel anzunehmen.

Zusammenfassend können wir über die Coli-Cystitis also sagen:

In der Mehrzahl der Fälle sind im frischgelassenen Urin Nitrite nachweisbar:

Fehlen von Nitriten kommt vor:

1. bei Infektion mit nicht nitritbildenden Stämmen,
2. bei Nitratmangel, wie er bedingt ist
   a) durch Fehlen der Nitrate in der Nahrung,
   b) durch Fehlen endogener Nitratbildung,
3. bei zur kurzem Aufenthalt des Urins in der Blase,
4. bei zu langem Aufenthalt,
5. bei zu geringer Anzahl von Keimen.

Dieses Schema fand sich wieder bei 6 Fällen von cystitischer Reizung mit anhaltender Ausscheidung von Coli-Bazillen. Fünf dieser Fälle (A. 31, A. 43, B. 15, B. 18, C. 34) — es handelt sich ausschließlich um Frauen mit chronischer Obstipation — zeigten dauernd positive Nitritreaktion.

Ein Fall A. 39 (Arteriosklerose, Obstipation, leidlicher Allgemeinzustand) zeigte in 4wöchiger Beobachtungsdauer stets Colibazillen, im Sediment leicht vermehrte Leukocyten und reichlich Bakterien, bei anhaltend negativem Nitritbefund. Auch beim Faulen blieb der Urin nitritfrei. Beimpfte man mit seinem Sediment einen normalen Urin, so trat im Brutofen in 2 Stunden stark positive Nitritreaktion ein, bei negativer Kontrollprobe. Wir gaben der Patientin nun 3mal täglich Nitrat in der angegebenen Dosis, und schon am nächsten Tage zeigte sich stark positive Reaktion. Wodurch bei dieser ziemlich kräftigen Patientin, die zwar nicht viel, aber immer etwas Gemüse aß, und bei der keine Retention in der Blase stattfand, das Fehlen von Nitraten im Urin bedingt ist, ist uns nicht klar.

Von 17 Fällen dauernder Ausscheidung von Colibazillen ohne Reizerscheinungen, von denen je einer mit Staphylokokken, Streptokokken und Proteus mischinfiziert war, waren 10 dauernd Griess-positiv. Einer darunter, C. 39, mit sehr starker Bakteriurie, nahm dadurch eine Sonderstellung ein, daß er im Brutschrank noch nach 5 Tagen Nitrite in unveränderter Menge enthielt. Da die Patientin in der Nahrung nicht mehr Nitrate erhielt als die anderen, muß mit einer Eigentümlichkeit dieses Coli-Stammes gerechnet werden, daß er Nitrite nicht zu reduzieren vermag, andererseits so aktiv ist, daß er das Wachstum von Luftbakterien neben sich nicht aufkommen läßt.

2 Fälle (D. 6 und D. 18) mit sekundärer Anaemie, die zunächst einen Monat lang Nitrite im Urin enthielten, verloren diese bei unveränderter Coli-Ausscheidung und gleichen äußeren Umständen, wurden nun aber bei mehrstündigem Aufenthalt im Brutofen Griess-positiv. Es ist also an ein Abklingen der Infektion zu denken.

3 Fälle (A. 48, B. 40, B. 42) waren dauernd negativ und verhielten sich wie sterile Urine, ihr Sediment bildete in sicher nitrathaltigen Urinen erst nach Tagen Nitrite, es ist also wieder an den nicht nitritbildenden Stamm zu denken.

Ein Fall D. 32 (ausgedehntes Magencarcinom) zeigte bei dauernder Ausscheidung von Coli + Staphylokokken in der ersten Zeit bei leidlichem Befinden noch gelegentlich positive Reaktion, bei zunehmender Kachexie fiel die Nitritprobe dauernd negativ aus. Beim Faulen blieb der Urin negativ, desgleichen bei Zulage von Nitrat zur Nahrung. Versetzte man aber den Urin mit Nitrat, so trat schon nach 1 Stunde im Brutofen Nitrit auf, das

nach 6 Stunden schon wieder verschwunden war. Da gleichzeitig mit dem Gesamtverfall auch eine Retention des Urines in der Blase einsetzte, ist anzunehmen, daß hier zu lange Verweildauer in der Blase und stark reduzierende Infektion zusammenwirkten, um keine Nitrite im frischgelassenen Urin aufheben zu lassen.

Ein Fall endlich (C. 13) war bei der Aufnahme bei sehr elendem Allgemeinbefinden zunächst 14 Tage lang Griess-negativ (beim Faulen negativ bleibend), dann mit Besserung des Allgemeinbefindens traten Nitrite im frischen Urin auf. Es ist anzunehmen, daß hier größere Nahrungsaufnahme und Erholung der endogenen Nitratbildung zusammenwirkten.

Zusammenfassend läßt sich über das Verhalten der Nitrite bei Coli-Infektion des Harns sagen:

Die Nitritbildung ist unabhängig von der Schwere der Cystitis und davon, ob es sich um eine Infektion der Harnwege oder um eine reizlose Bakterienausscheidung handelt.

Ueber die zahlenmäßige Verteilung gibt folgende Zusammenstellung Aufschluß:

Unter 44 Fällen von Coli-Ausscheidung waren
dauernd nitritpositiv . 30 Fälle = 67 %
dauernd negativ . . 5 Fälle = 12 %
wechselnd . . . . . 9 Fälle = 21 %.

Unter 14 Fällen negativer Nitritreaktion war diese bedingt:
durch atypischen Stamm . . . in 4 Fällen = 29 %
„ zu geringe Infektion . . in 3 Fällen = 21 %
„ Nitratmangel . . . . . in 5 Fällen = 36 %
„ Retention in der Blase . . in 2 Fällen = 14 %.

Nach diesen ausführlichen Erörterungen über die Nitritverhältnisse bei Coli-infizierten Urinen können wir über Infektion mit anderen Erregern kurz berichten.

2 Fälle von Staphylokokken - Cystitis (C. 7, C. 19) zeigten während der ganzen Beobachtungsdauer positive Nitritreaktion

1 Fall von Staphylokokken-Cystitis (B. 8) mit schwer dekompensiertem Herzfehler war meist negativ, nur vereinzelt positiv. Genauere Proben mit Faulen u. a. stellten wir damals noch nicht an, wir denken aber am ehesten an Nitratmangel.

In einem Fall chronischer reiner Proteus-Cystitis (D. 1) fehlten die Nitrite dauernd, traten beim Faulen an der Luft in 24 Stunden auf. Dagegen trat gelegentlich im frischen Urin bei Zusatz des Griess'schen Reagenz Gasbildung auf. In der Literatur ist wie oben erwähnt, Proteus einstimmig als Nitritbildner

angeführt. Da dies unser einziger reiner Proteus-Fall ist, können wir nicht entscheiden, ob es sich um ein typisches Verhalten handelt. Nun ist ja bekannt, daß Proteus vulgaris ein ausgesprochener Harnstoff-Zersetzer ist. Vielleicht zieht er die Harnstoff-Zersetzung zu seinem Stoffwechsel vor und reduziert die Nitrate nur in harnstoff-freien Nährböden, um die es sich ja bei den erwähnten bakteriologischen Arbeiten handelt.

Merkwürdig und allen Literaturangaben widersprechend ist, daß wir in einem — unserem einzigen — Fall von reiner Streptokokken-Cystitis den Urin dauernd nitrithaltig fanden. (Fall D. 45.) Bei nachträglicher Ueberprüfung im bakteriologischen Institut zeigte sich, daß auch die Streptokokken-Reinkultur dieses Falles in nitrathaltigem Nährboden Nitrite bildete. Der Fall zeichnet sich im übrigen dadurch aus, daß auch nach fünftägigem Aufenthalt im Brutschrank die Nitritreaktion immer noch positiv war, ein Befund, den wir außerdem nur noch im Falle C. 39 erheben konnten.

Die Angabe von Maassen, daß in eiweißhaltiger Lösung die Reduktion nicht über die Nitrite hinausginge — eine Angabe, die wir bei unseren Untersuchungen nicht bestätigt fanden —, kann für diese beiden Fälle zur Erklärung nicht herangezogen werden, da es sich um eiweißfreie Urine handelt. Es muß also eher mit einem atypischen Verhalten der Streptokokken und des einen Coli-Stammes gerechnet werden, daß sie einerseits Nitrite nicht zu zersetzen vermögen, andererseits das Wachstum zersetzender Bakterien aus der Luft nicht aufkommen lassen.

Der Fall B. 33 (dekompensiertes Vitium, alte kachetische Frau) zeigte bei Mischinfektion von Proteus und Streptokokken täglich positive Nitritreaktion, mit Ausnahme der letzten Lebenswoche, in der ein nitrat- und nitritfreier Urin ausgeschieden wurde. Da eine Retention des Urins sicher nicht vorlag, muß mit zu geringen Nitratmengen gerechnet werden.

Ein Fall von Gonokokken-Cystitis (D. 7) war stets nitritfrei, verhielt sich beim Faulen wie ein steriler nitrathaltiger Urin.

Fall A. 17 (durch Tierversuch sichergestellte tuberkulöse Cystitis) zeigte das gleiche Verhalten.

Im Fall B. 5 handelt es sich um eine überaus chronische klinisch auf Tuberkulose verdächtige Cystopyelitis, bei der allerdings der Tierversuch 2mal ein negatives Resultat ergab. Bakteriologisch wurden stets wechselnd Staphylokokken, Streptokokken, gelegentlich auch einmal Coli gefunden. Da die Nitrit-

probe frisch meist negativ war bei positiver Faulprobe, könnte dies Nitritverhalten einen in der Diagnose Tuberkulose vielleicht bestärken.

An Dauerausscheidern von Staphylokokken wären schließlich noch 2 Fälle mit positivem Nitritbefund zu erwähnen (A. 8, A. 24).

Wir kommen zur Zusammenfassung unserer Untersuchungen: Die Mehrzahl der Fälle ergibt:

I) Bei nicht infiziertem Harn ist die Nitritreaktion negativ.

II) Bei Infektion der Harnwege oder des Harns ist die Nitritreaktion positiv.

Ausnahmen:

von I) 40 % der Fälle zeigen gelegentlich positive Reaktion oder in 10 % der Untersuchungen ist die Reaktion positiv.

von II) unter 55 Fällen infizierten Urins findet sich (zeitweise oder dauernd) negative Nitritreaktion in 20 Fällen, d. h. in 36 %.

Keine Nitritbildner sind: Tuberkelbazillen, Gonokokken, vielleicht Proteus, einzelne Coli-Stämme.

Auf Infektion mit diesen sind zu setzen unter den 55 Fällen 8, d. h. 14 %.

Trotz Infektion mit nitritbildenden Bakterien waren zeitweise oder dauernd negativ 12 Fälle, d. h. 22 %. Unter diesen 12 Fällen verteilt sich die Ursache der negativen Reaktion wie folgt:

1. Nitratmangel in 7 Fällen,
2. Zu geringe Infektion in 3 Fällen,
3. Retention in der Blase in 2 Fällen,

Zur Kritik der Verwertbarkeit der Griess'schen Reaktion für die Diagnose der Infektion der Harnwege ergeben sich je nach der Fragestellung zwei Möglichkeiten.

I) Ist die Reaktion dem praktischen Arzt zur schnellen Orientierung über das Vorliegen einer Cystitis zu empfehlen?

Mir scheint, eine Reaktion, bei der weder der positive noch der negative Ausfall eine eindeutige Auskunft gibt, noch dazu bei einer so hohen Prozentzahl der Abweichungen, ist für diesen Zweck abzulehnen.

II) Was bedeutet die Reaktion in der Klinik neben der mikroskopischen und bakteriologischen Untersuchung? Da ist nun zu sagen, daß bei genauem Verfolgen aller Faktoren der

positive oder negative Ausfall einen nützlichen Hinweis auf eine Störung des Stoffwechsels, eine beginnende Retention, ein Abklingen oder Ansteigen der Infektion geben kann, daß aber jedes Symptom viel zu vieldeutig ist, als daß die Reaktion eine wirkliche Bereicherung unseres diagnostischen Schatzes für den täglichen Laboratoriums-Betrieb darstellt.

Andererseits ist die Griess'sche Reaktion von großem Nutzen zum Aufdecken einer wichtigen Fehlerquelle der Urobilinogen Reaktion. Und damit kommen wir auf unseren Ausgangspunkt zurück.

Wie eingangs erwähnt, machte W e l t m a n n darauf aufmerksam, daß die Ehrliche Reaktion bei Gegenwart von Nitriten negativ ausfällt.

Wir prüften diesen Satz an einer großen Zahl von Fällen nach und fanden ausnahmslos bestätigt, daß der Zusatz von Natriumnitrit bis herunter zu einer Verdünnung von 5 mg pro Liter die vorher stark positive Urobilinogen-Reaktion momentan negativ macht. Nachträglicher Zusatz von Nitrit zur schon eingetretenen roten Reaktion hellt dieselbe nicht auf. Es war nun die Frage, ob das Nitrit das Urobilinogen zerstört oder nur durch Einwirkung auf das Aldehyd die Reaktion unmöglich macht. Theoretisch ist beides denkbar. Denn

1. Das Aldehyd-Reagenz ist ein aromatisches Amin, das durch Nitrit in einen Diazokörper vielleicht überführt wird.

2. Die salpetrige Säure, die durch den Salzsäuregehalt des Aldehyd-Reagenz aus den Nitriten freigemacht wird, kann analog der durch sie bewirkten Umwandlung von Haemoglobin zu Methaemoglobin auch eine mollekulare Umwandlung des Urobilinogens bewirken.

3. Das Nitrit, ein zugleich oxydierender und reduzierender Körper, könnte das Urobilinogen sofort in Urobilin überführen.

Es zeigte sich nun folgendes: Versetzt man eine Hälfte des Urobilinogen-haltigen Urins mit soviel Nitrit, daß die Ehrlich' sche Reaktion gerade negativ ausfällt, und stellt nun mit beiden Hälften die Urobilin-Reaktion mit Zinkazetat an, so tritt diese Reaktion in dem nitrithaltigen Urin deutlich langsamer ein als in der Kontrollprobe, nach Stunden gleicht sich der Unterschied aber aus. Esist also, da das Urobilin schließlich doch auftritt, ausgeschlossen, daß das Urobilinogen völlig zerstört wird. Da die Reaktion im nitrithaltigen Teil aber langsamer auftritt, ist jedenfalls auszuschließen, daß das Nitrit die sofortige Umwandlung in Urobilin bewirkt. Eine weitere Klärung gab uns unser

Fall D. 32, bei dem bei künstlicher Nitratzufuhr per os wegen Retention des Urins in der Blase ein nitritfreier, urobilinogenhaltiger Urin ausgeschieden wurde. Hier müssen doch zeitweise im Urin große Nitritmengen vorhanden gewesen sein. Würde es sich um eine Einwirkung auf das Urobilinogen handeln, so hätte dies auch in der Blase geschehen müssen. Urobilinogen war aber im Urin in großen Mengen nachweisbar.

Also ist anzunehmen, daß es sich um die Einwirkung der Nitrite auf den Aldehyd-Körper handelt, bei der ein für die Ehrlich'sche Reaktion unwirksamer Diazokörper entsteht.

Eine weitere Fehlerquelle kann die Anwesenheit von Nitriten für die Seliwanoff'sche Pentosenreaktion sein. Wie im Handbuch der chemischen Analyse von H o p p e - S e y l e r angegeben, und von uns bestätigt gefunden, tritt beim Erhitzen eines pentosefreien, nitrithaltigen Urins mit Resorzin und Salzsäure Rotfärbung ein.

Es ergibt sich also die Wichtigkeit des Nitritnachweises im Urin zur Ausschaltung von Fehlerquellen bei der Urobilinogen- und der Pentosen-Reaktion.

Herrn Prof. Dr. R e i c h e möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung der Arbeit und reiche Anregung bei derselben meinen Dank aussprechen.

Benutzte Literatur.

I. Klinische Arbeiten.

1. Emmerich: Die Cholera asiatica eine durch die Cholerabazillen hervorgerufene Nitritvergiftung. M. m. W. 1893.
2. Emmerich: Der Nachweis des Choleragiftes. Desgl. 1901.
3. Emmerich: Neue Beweise für die Verursachung der Cholera durch die salpetrige Säure. Desgl. 1911.
4. Frisch u. Zuckerkandl: Handbuch d. Urologie Bd. I.
5. Kleinschmidt: Zur Bakteriologie des Säuglingsharns. Jbch. f. Kinderhlkd. Bd. 94.
6. Weltmann: Über eine einfache Reaktion zum Nachweis infizierter Harnwege. W. kl. W. 1922.
7. Wildmann: Über den Wert der Griess'schen Farbenreaktion für die Diagnose der Cystopyelitis im Kindesalter. Arch. f. Kinderhlkd. Bd. 75.
8. Weltmann u. Haslinger: Die Nitritreaktion im Harn als Indikator der Harninfektion. Zeitschr. f. urologische Chirurgie Bd. 18.

II. Chemische Arbeiten.

9. Neubert: Der Harn.
10. Hoppe-Seyler: Handbuch d. chem. Analyse.
11. Weyl: Virch. Arch. Bd. 96.
12. Weyl u. Citron: Desgl. Bd. 101.
13. Griess: Berichte d. dtsch. chem. Ges. Bd. 11.
14. Griess: Desgl. Bd. 12.
15. Ilosvay: Ztschr. f. analyt. Chem. Bd. 33.
16. Maassen: Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 18.
17. Wulffius: Inaug. Diss. Referat bei Weyl. s. o.
18. Schönbein: Journ. f. prakt. Chemie. Bd. 92.
19. Röhmann: Ztsch. f. physiol. Chemie. Bd. 5.

III. Bakteriologische Arbeiten.

20. Petri: Ztbl. f. Bakt. u. Parasitenkd. Bd. 5.
21. Petri: Arbeiten a. d. Reichsgesundheitsamt. Bd. 6.
22. Lunckewitz: Ztbl. f. Bakt. usw. Bd. 16.
23. Dieudonné: Arbeiten a. d. Reichsgesundheitsamt. Bd. 11.
24. Maassen: Desgl. Bd. 18.
25. Pelz: Ztbl. f. Bakt. usw. Bd. 57.

Lebenslauf.

Ich, Alice Biene Chassel, geboren am 15. November 1901 zu Hamburg, bestand im Frühjahr 1920 in Hamburg die Reifeprüfung des Realgymnasiums. Ich studierte Medizin an den Universitäten Hamburg, München und Freiburg. Im Frühjahr 1925 bestand ich in Hamburg das medizinische Staatsexamen. Ich war als Medizinalpraktikantin und seit dem 1. August 1926 als hospitierende Ärztin am Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Barmbeck tätig.